

Certolizumab pegol (Cimzia®)
w leczeniu [REDACTED]
[REDACTED] łuszczycy plackowatej

Analiza minimalizacji kosztów

Warszawa, [REDACTED]

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Vedim Sp. z o.o.
Zbigniewa Herberta 8
00-380 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Wprowadzenie	6
1.1 Cel analizy	6
1.2 Komparatory.....	6
1.3 Populacja	7
1.4 Typ analizy ekonomicznej	8
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie.....	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii	9
1.8 ██████████	10
1.9 Ustalanie ceny progowej	10
2 Metodyka analizy - ██████████	11
2.1 Opis modelu	11
2.2 Parametry kliniczne.....	11
2.2.1 Odpowiedź na leczenie	12
2.2.2 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie	13
2.2.3 Przerwanie leczenia z innych powodów	14
2.2.4 ██████████	15
2.2.5 Zgon	15
2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	15
2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty	17
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku – certolizumab pegol.....	17
2.4.2 ██████████	19
2.4.3 Koszt podania leków.....	19
2.4.4 Koszt kwalifikacji do programu lekowego	20
2.4.5 Koszt monitorowania leczenia	20
2.5 Zestawienie parametrów.....	21
2.6 Zakres analizy wrażliwości.....	21
2.7 Walidacja modelu	24
2.7.1 Walidacja wewnętrzna	24
2.7.2 Walidacja zewnętrzna.....	24
2.7.3 Walidacja konwergencji	24
3 Wyniki	25
3.1 ██████████	25
3.1.1 Analiza podstawowa.....	25

3.1.2	██████████	25
3.1.3	██████████	27
3.2	██████████	29
3.2.1	Analiza podstawowa	29
3.2.2	██████████	30
3.2.3	██████████	31
4	Ograniczenia	34
5	Dyskusja	36
6	Wnioski końcowe	37
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	38
	Metodyka przeglądu	38
	Wyniki przeglądu	38
	Omówienie włączonych badań	41
	Wyniki przeglądu	43
Aneks 3.	Zestawienie parametrów	45
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel	46
	Spis rysunków	48
	Spis tabel	49
	Bibliografia	51

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
n.d.	nie dotyczy
APD	analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZP	certolizumab
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ETN	etanercept
GUS	Główny Urząd Statystyczny
■	■
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PGA	Ocena globalna lekarza (<i>ang. Physician's Global Assessment</i>)
PLN	Polski Złoty
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (<i>ang. Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (<i>ang. Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (<i>ang. tumor necrosis factor-alpha</i>)

Streszczenie

Cel

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3 Populacja

Analizowana populacja jest zgodna z PICOS i rozważaniami przedstawionymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Cimzia].

Z uwagi na zapisy programu lekowego analizę prowadzono w populacji dorosłych pacjentów z ██████████ łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane demograficzne pochodzące z badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym i włączonych do Analizy Efektywności Klinicznej [AEK Cimzia], dotyczących analizowanej populacji. W analizie podstawowej przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 44 lat (co odpowiada uśrednionemu wiekowi populacji z badań klinicznych). ██████████

██████████ Ze względu na brak stwierdzonych różnic w częstości występowania w zależności od płci [WHO 2016] odsetek mężczyzn (dane, które wykorzystano do szacowania prawdopodobieństwa zgonu) przyjęto na poziomie 50%.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw wartości dla wieku oraz masy ciała, który wyznaczono na podstawie zestawu danych pochodzących z RCT zidentyfikowanych w trakcie przeglądu systematycznego. Odsetek mężczyzn nie był oddzielnie testowany w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 1. Dane demograficzne pacjentów.

Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość
Wiek pacjentów [lata]			
CIMPACT	CZP 200 mg Q2W	165	46,7
	CZP 400 Q2W mg	167	45,4
	ETN	170	44,6
	Placebo	57	46,5
CIMPASI I i CIMPASI II	CZP 200 mg Q2W	186	45,6
	CZP 400 mg Q2W	175	45
	Placebo	100	45,7
Reich 2012	CZP 200 mg Q2W	59	43,3
	CZP 400 mg Q2W	58	43,6
	Placebo	59	43,3
██████████	██████████	████	████
	██████████	████	████
██████████	██████████	████	████
	██████████	████	████
	██████████	████	████
██████████	██████████	████	████
	██████████	████	████
	██████████	████	████

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2012] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Ze względu na zakładany sposób finansowania certolizumabu pegol (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionej w analizie technologii opcjonalnej (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [certolizumab pegol, ██████████]), nie dochodzi do współpłacenia pacjenta, dlatego przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto horyzont czasowy na poziomie 96 tygodni, co wynika z warunków leczenia zdefiniowanych we wnioskowanym programie lekowym tj. czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 96 tygodni.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. present value) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r=5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T \cdot (1 + r)^{-T} \quad (1)$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 1-go tygodnia analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Cimzia®:

- 200 mg x 2 ampułko-strzykawki;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

[REDACTED]

Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Analiza podstawowa” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). Ze względu na zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm dzielenia ryzyka (polegający na obniżeniu ceny wnioskowanego leku), [REDACTED]

Cenę progową wyznaczano dla jednej prezentacji certolizumabu pegol, tj. dla opakowania 200 mg x 2 ampułko-strzykawki.

Metodyka analizy -

2.1 Opis modelu

W ramach [redacted], który zaimplementowano w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel. W modelu zliczano odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie oraz związane z tym koszty i efekty zdrowotne.

[redacted]. Długość cyklu w modelu przyjęto jako jeden tydzień.

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa wspólna (płatnika publicznego oraz pacjenta) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

2.2 Parametry kliniczne

W analizie uwzględniono również prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn oraz prawdopodobieństwo zgonu jako parametry kliniczne wpływające na zaprzestanie leczenia lekami biologicznymi.

2.2.1 Odpowiedź na leczenie

W modelu odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oszacowano w oparciu o wyniki z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [AEK Cimzia]. Zgodnie z definicją odpowiedzi wg

Dane wykorzystane w celu oszacowania odsetka odpowiedzi zebrano w poniższej tabeli (Tab. 3). W analizie podstawowej posłużono się średnią z odsetków odpowiedzi raportowanych w badaniach, natomiast analizę wrażliwości przeprowadzono w oparciu o wartości minimalną oraz maksymalną.

Tab. 3. Odsetek odpowiedzi PASI 75 - dane raportowane w badaniach.

Interwencja	Badanie	n - odpowiedź	N - populacja	Odsetek odpowiedzi
CZP 200 mg	CIMPACT	113	165	68,48%
	CIMPASI	143	186	76,88%
	Reich 2012	44	59	74,58%
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CZP 400 mg	CIMPACT	125	167	74,85%
	CIMPASI	144	175	82,29%
	Reich 2012	48	58	82,76%
Średni odsetek odpowiedzi (analiza podstawowa)				[REDACTED]
Minimalny odsetek odpowiedzi (analiza wrażliwości)				[REDACTED]
Maksymalny odsetek odpowiedzi (analiza wrażliwości)				[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 4. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

2.2.2 Utrzymanie odpowiedzi na leczenie

W programie lekowym B.47. po 16 tygodniach od oceny odpowiedzi na leczenie oceniane jest utrzymanie odpowiedzi na leczenie. Utrzymanie odpowiedzi w trakcie leczenia oszacowano na podstawie odsetka utrzymania odpowiedzi PASI 75 raportowanego w badaniu CIMPACT dla dwóch interwencji - certolizumabu pegol w dawce 200 mg oraz 400 mg. Dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 6).

[REDACTED]

Tab. 6. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli (Tab. 8) podsumowano wartości współczynnika przerwania leczenia z innych przyczyn przyjęte w niniejszej analizie.

Tab. 8. Odsetek pacjentów odchodzących z programu z innych powodów przyjęty dla poszczególnych wariantów analizy.

Wariant analizy	Odsetek pacjentów odchodzących z programu z innych powodów
podstawowa	20,0%
analiza wrażliwości, wartość minimalna	10,0%
analiza wrażliwości, wartość maksymalna	30,0%

2.2.4 Zmiana dawki certolizumabu

2.2.5 Zgon

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2017 r. [GUS 2017]). Za współczynnik śmiertelności przyjęto 1, ze względu na brak danych dotyczących zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych na umiarkowaną lub ciężką łuszczycę plackowatą. Prawdopodobieństwo zgonu nie było oddzielnie testowane w ramach analizy wrażliwości, ponieważ parametr ten przyjęto jako stały dla wszystkich analiz.

2.3 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Szacunki ilorazu kosztów i efektów oparto na wartościach użyteczności dla pacjentów z [REDAKTOWANE]. Uwzględniono wartości użyteczności dla dwóch grup pacjentów tj. pacjentów leczonych biologicznie (pacjenci leczeni w programie lekowym) oraz pacjentów nieleczonych biologicznie (pacjenci, którzy zostają wyłączeni z programu lekowego).

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych scharakteryzowanym powyżej populacjom, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie danych PubMed. Strategię przeglądu baz danych oraz posumowanie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 1.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 publikacje, w których raportowano poszukiwane wartości użyteczności. We wszystkich zidentyfikowanych publikacjach, raportowano zbliżone wartości użyteczności dla analizowanych populacji. W ramach analizy podstawowej przyjęto wartości użyteczności przedstawione w badaniu Hjalte 2017, w którym raportowano dane dla pacjentów nieleczonych biologicznie jak i pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne, co jest ważne z punktu widzenia analizowanego modelu, w którym przyjęto, że efekty leczenia są takie same dla wszystkich leków uwzględnionych w modelu. W Hjalte 2017 wykorzystano dane pochodzące ze szwedzkiego rejestru. W celu pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. W Hjalte 2013, w przypadku pacjentów leczonych biologicznie, raportowano użyteczności dla różnych przedziałów czasowych od momentu rozpoczęcia leczenia biologicznego – w ramach niniejszej analizy, przyjęto średnią wartość użyteczności raportowaną dla następujących przedziałów: po 3-5 miesiącach/6-11 miesiącach i 1-5 latach leczenia biologicznego (przedziały wybrano w oparciu o horyzont czasowy niniejszej analizy, który przyjęto na poziomie 22 miesięcy tj. powyżej jednego roku leczenia). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy wartości użyteczności z publikacji: Iskandar 2017 oraz Kalb 2013. W Iskandar 2017 raportowano wartości użyteczności dla pacjentów leczonych: adalimumabem, etanerceptem lub ustekinumabem. Natomiast w Kalb 2013 raportowano wartości użyteczności dla pacjentów leczonych infliksymabem. Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 10. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie.

Kod badania	Wartości użyteczności		
	Pacjenci nieleczeni biologicznie	Pacjenci leczeni biologicznie	
Analiza podstawowa			
Hjalte 2018	0,737*	3-5 mieś.	0,817
		6-11 mieś.	0,822
		1-5 lat	0,792
		Średnia	0,810
Analiza wrażliwości			

Kod badania	Wartości użyteczności		
	Pacjenci nieleczeni biologicznie	Pacjenci leczeni biologicznie	
Iskandar 2017	0,73**	6 mieś.	0,85
		12 mieś.	0,85
		Średnia	0,85
Kalb 2013	0,78	2 dzień	0,83
		5 dzień	0,85
		2 tyg.	0,85
		4 tyg.	0,85
		10 tyg.	0,86
		26 tyg.	0,87
		Średnia	0,85

* średnia; ** mediana.

2.4 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków [REDAKTOWANE]
- podaniem leków;
- kwalifikacją do programu lekowego;
- monitorowaniem stanu pacjenta.

Nie analizowano kosztów działań niepożądanych ani kosztów leczenia standardowego (leki niebiologiczne), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

W każdym przypadku [REDAKTOWANE] przyjęto zgodnie z limitem finansowania określonym na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z [REDAKTOWANE] ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL (ceny obliczono na podstawie informacji odnośnie liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwocie refundacji przeznaczonej na dany lek we [REDAKTOWANE] r. (dane z aktualnego komunikatu DGL). W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku – certolizumab pegol

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.4.3 Koszt podania leków

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.4 Koszt kwalifikacji do programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.4.5 Koszt monitorowania leczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

2.5 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przedstawiono w aneksie 3.

2.6 Zakres analizy wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- średni wiek pacjentów włączanych do programu;
- średnia masa ciała pacjentów włączanych do programu (parametr wykorzystany przy szacowaniu kosztów infliksymabu);
- parametry efektywności klinicznej:
 - odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 14/16 tygodniach z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie – odpowiedź PASI 75;
 - odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie w kolejnych tygodniach (po 16 tygodniu) z powodu brak utrzymania odpowiedzi PASI 75;
 - odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie z innych przyczyn niż brak adekwatnej odpowiedzi oraz brak utrzymania odpowiedzi w kolejnych tygodniach;
- wartości użyteczności;

[REDACTED]

[REDACTED]

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej (Tab. 17), pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 17. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	brak dyskontowania kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTMiT; rozdział 1.6
B1	wiek	44,0 lat	min wartość: 35,0 lat	średni, minimalny oraz maksymalny wiek pacjentów z RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym, rozdział 1.3
B2			max wartość: 51,0 lat	
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
■				
E1	wartości użyteczności	0,737 dla pacjentów nieleczonych biologicznie oraz 0,810 dla pacjentów leczonych biologicznie	0,730 dla pacjentów nieleczonych biologicznie oraz 0,850 dla pacjentów leczonych biologicznie	testowano wartości raportowane w zidentyfikowanych w trakcie przeglądu użyteczności publikacjach, aneks 1
E2			0,780 dla pacjentów nieleczonych biologicznie oraz 0,852 dla pacjentów leczonych biologicznie	
■	■	■	■	■
■			■	
■			■	

CZP – certolizumab; RCT –randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

2.7 Walidacja modelu

2.7.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

2.7.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano certolizumab stosowany w populacji pacjentów z [REDACTED] [AEK Cimzia], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

2.7.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, w której autorzy porównywali koszty i efekty zdrowotne certolizumabu [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji.

3 Wyniki

[Redacted]

3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							[Redacted]
[Redacted]							[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie.

- Stosunkowo krótki horyzont czasowy wynikający z zapisów program lekowego. Łuszczyca plackowata jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 96 tygodni. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 96 tygodni. Warto podkreślić, że pacjenci wracają ponownie do leczenia (poruszono poniżej), nie mniej mając na uwadze brak możliwości wiarygodnego modelowania tego parametru, a także fakt, że nie ma danych, które pozwalały by różnicować oceniane technologie w zakresie tego parametru, ograniczenie horyzontu analizy do 96 tygodni nie wpływa negatywnie na wiarygodność wniosków z analizy.
- Brak możliwości uwzględnienia wszystkich zapisów programu lekowego, tj. m.in.:
 - zapisu dotyczącego ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego oraz zapisu dotyczącego możliwości wydłużenia czasu leczenia pacjentów w programie lekowym; ze względu na brak dostępu do danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy są ponownie włączani do programu oraz odsetka pacjentów, którzy są leczeni powyżej 96 tygodni, w modelu uwzględniono jedynie pacjentów, którzy po raz pierwszy otrzymują leczenie biologiczne i którzy są leczeni przez 96 tygodni; nie mniej należy podkreślić, że pacjenci ponownie włączani do programu są leczeni na tych samych zasadach co pacjenci wcześniej nieleczeni, stąd ewentualne wydłużenie horyzontu analizy nie wpłynie na wnioskowanie w zakresie niniejszej oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.
 - ze względu na dostępność danych klinicznych, jako jedyne kryterium wyłączenia z programu przyjęto utratę odpowiedzi rozumianej jako wzrost aktywności choroby w porównaniu do poprzedniej wizyty monitorującej (utrata odpowiedzi PASI 75) - w programie lekowym kryteria zakończenia są bardziej złożone, nie mniej mając na uwadze przypisanie jednakowych efektów wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej nie ma istotnego wpływu na wnioskowane odnośnie inkrementalnych wartości przedstawionych w analizie.
- Ze względu na brak danych założono, że do momentu oceny odpowiedzi, pacjenci znajdują się w stanie braku odpowiedzi, tj. przypisane są im wartości użyteczności dla pacjentów nieleczonych biologicznie. [REDACTED]

Niniejsze założenie odnośnie wartości użyteczności przyczynia się do niewielkiej różnicy w wartościach QALY dla porównywanych interwencji, [REDACTED]

- W przypadku odsetka pacjentów tracących odpowiedź w kolejnych tygodniach leczenia nie dysponowano alternatywnymi zestawami wartości, które można byłoby wykorzystać w ramach analizy wrażliwości. W celu oszacowania wartości do analizy wrażliwości, przyjęto 25% zmienność wartości podstawowej. Przyjęty szeroki zakres zmienności pozwala na możliwie pełne oszacowanie wpływu wartości % pacjentów tracących odpowiedź na wyniki analizy.
- W przypadku wartości użyteczności, jako podstawowe źródło wykorzystano badanie Hjalte 2017, w którym nie wszyscy pacjenci mieli łuszczycę plackowatą. Przy czym należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów z badania Hjalte 2017 miała łuszczycę plackowatą tj. 95% i ponadto w powyższym badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne, co jest ważne z punktu widzenia analizowanego modelu, w którym przyjęto, że efekty leczenia są takie same dla wszystkich leków uwzględnionych w modelu.

5 Dyskusja

Celem analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Cimzia® (certolizumab pegol) finansowaniem w ramach programu lekowego, dotyczącego leczenia [REDACTED] łuszczycy plackowatej. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanego leku (Cimzia®) oraz wybranej technologii opcjonalnej, [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą;
- publikacje pełnotekstowe;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

Strategie wyszukiwania przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), [REDACTED]

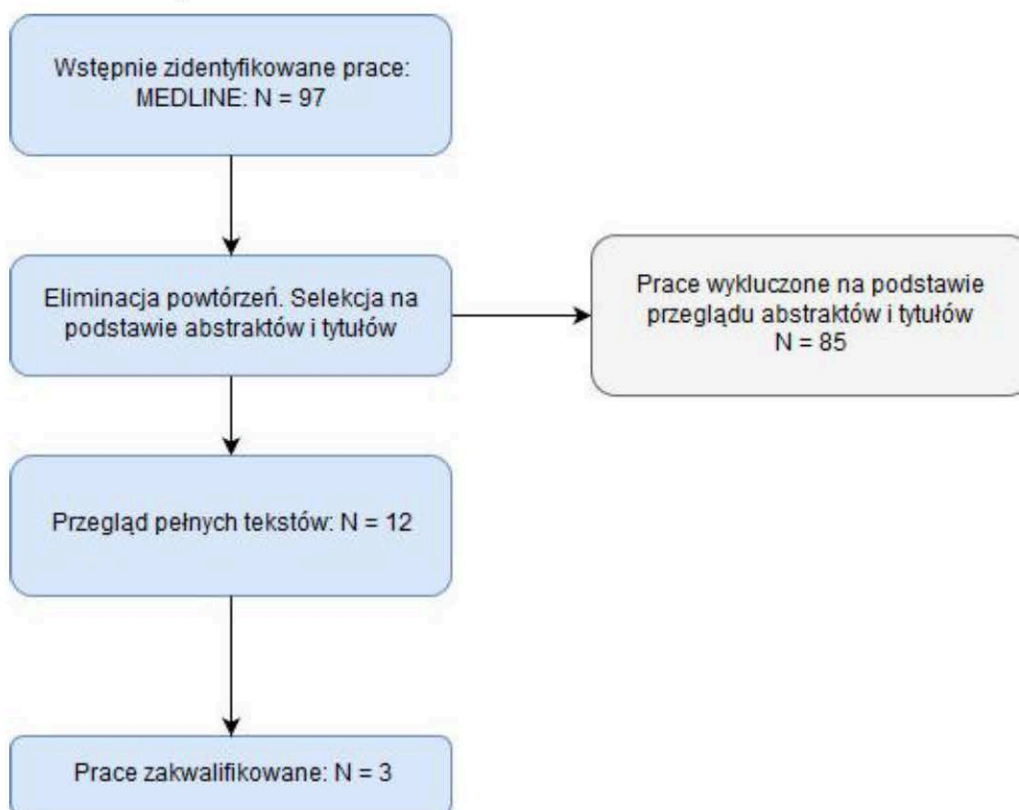
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis[MeSH Terms]	36490
#2	psoriasis[Text Word]	43538
#3	psoriasis vulgaris[Text Word]	2544
#4	#1 OR #2 OR #3	46462
#5	EQ-5D[Text Word]	6390
#6	#4 AND #5	97

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (J.R., B.P.). W toku przeszukiwań baz danych, 12 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Włączono trzy prace opisujące wartości użyteczności.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Tab. 29. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Hjalte 2018	Hjalte F, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Sustained Psoriasis Area and Severity Index, Dermatology Life Quality Index and EuroQol-5D response of biological treatment in psoriasis: 10 years of real-world data in the Swedish National Psoriasis Register. <i>Br J Dermatol.</i> 2018 Jan;178(1):245-252. doi: 10.1111/bjd.15757. Epub 2018 Jan 9.
Kalb 2013	Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, Wang J, Schenkel B, Gottlieb AB. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2013 Aug;12(8):874-80.
Iskandar 2017	Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Lunt M, McElhone K, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Comparative effectiveness of biological therapies on improvements in quality of life in patients with psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Nov;177(5):1410-1421. doi: 10.1111/bjd.15531. Epub 2017 Oct 19.

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Bronckers 2018	Bronckers IMGJ, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. A cross-sectional study in young adults with psoriasis: potential determining factors in quality of life, life course and work productivity. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2018 Sep 7:1-8. doi: 10.1080/09546634.2018.1506077	Niewłaściwa populacja, zbyt niskie PASI.
Poor 2017	Poór AK, Rencz F, Brodszky V, Gulácsi L, Beretzky Z, Hidvégi B, Holló P, Kárpáti S, Péntek M. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L in psoriasis patients. <i>Qual Life Res.</i> 2017 Dec;26(12):3409-3419	Niewłaściwa populacja.
Lesner 2017	Lesner K, Reich A, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GB, Misery L, Szabó C, Linder D, Sampogna F, Evers AWM, Halvorsen JA, Balieva F, Lvov A, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek SS, Kupfer J. Determinants of Psychosocial Health in Psoriatic Patients: A Multi-national Study. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2017 Nov 15;97(10):1182-1188. doi: 10.2340/00015555-2760.	Brak danych o stopniu ciężkości choroby.
Norlin 2017	Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2017 Sep;28(6):500-504. doi: 10.1080/09546634.2017.1289147. Epub 2017 Mar 2.	Niewłaściwa populacja, łączne dane dla pacjentów leczonych biologicznie i konwencjonalnie.
Gutknecht 2016	Gutknecht M, Krensel M, Augustin M. Health economic analyses of psoriasis management: a systematic literature search. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2016 Nov;308(9):601-616. Epub 2016 Jul 19.	Brak danych.
Korman 2015	Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E. Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity. <i>Dermatol Online J.</i> 2015 Oct 16;21(10).	Niewłaściwa populacja, zbyt niskie PASI.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Heredi 2014	Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Brodszky V. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1:S111-9.	Niewłaściwa populacja, łączne dane dla pacjentów leczonych biologicznie i konwencjonalnie.
Rigopoulos 2018	Rigopoulos D, Ioannides D, Chaidemenos G, Kallidis P, Voultzidou A, Matekovits A, Soura E. Patient preference study for different characteristics of systemic psoriasis treatments (Protimis). Dermatol Ther. 2018 May;31(3):e12592	Niewłaściwa populacja, łączne dane dla pacjentów leczonych biologicznie i konwencjonalnie.
Geale 2017	Geale K, Henriksson M, Schmitt-Egenolf M. How is disease severity associated with quality of life in psoriasis patients? Evidence from a longitudinal population-based study in Sweden. Health Qual Life Outcomes. 2017 Jul 28;15(1):151	Niewłaściwa populacja, łączne dane dla pacjentów leczonych biologicznie i konwencjonalnie.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 3 prace, w których raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej nieleczonych lekami biologicznymi i leczonych. W Tab. 31 zawarto wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach.

Tab. 31. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych.

Kod badania	Wartości użyteczności		
	Pacjenci nieleczeni biologicznie	Pacjenci leczeni biologicznie	
Hjalte 2018	0,737(0,22)*	3-5 mieś.	0,817(0,197)
		6-11 mieś.	0,822(0,209)
		1-5 lat	0,792(0,208)
		6-9 lat	0,754(0,299)
Iskandar 2017	0,73(0,59 - 0,80)**	6 mieś.	0,85(0,69-1,00)
Kalb 2013	0,78	2 tyg.	0,85
		4 tyg.	0,85
		10 tyg.	0,86
		26 tyg.	0,87

* Średnia(odchylenie standardowe)

** Mediana(przedział międzykwartyłowy)

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania certolizumabu pegol w dawce zgodnej z ChPL w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR;
- populacja pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą;
- interwencją jest certolizumab pegol w dawce zgodnej z ChPL;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 32 i Tab. 33.

Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed),

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	psoriasis[MeSH Terms]	36516
#2	psoriasis[Text Word]	43549
#3	psoriasis vulgaris[Text Word]	2545
#4	#1 OR #2 OR #3	46473
#5	certolizumab[MeSH Terms]	489
#6	certolizumab[Supplementary Concept]	0
#7	certolizumab[Text Word]	1056
#8	G6ADW90R16[Text Word]	1
#9	CDP 870[Text Word]	16
#10	CDP870[Text Word]	25
#11	PHA-738144[Text Word]	1
#12	#5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1072
#13	Economics[MeSH Terms]	568085
#14	economics[Text Word]	450464
#15	Cost[Text Word]	459837
#16	#13 OR #14 OR #15	940029
#17	#4 AND #12 AND #16	18

Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

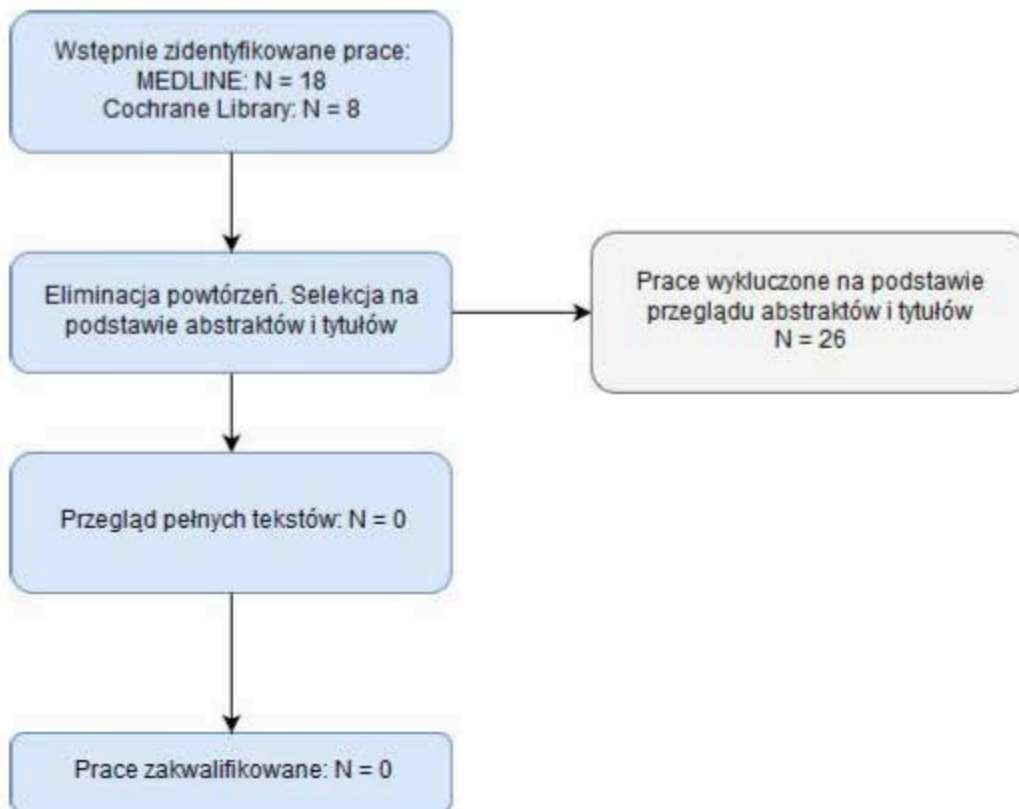
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2803
#2	psoriasis vulgaris	1197
#3	Psoriasis	5701
#4	#1 OR #2 OR #3	5871
#5	Certolizumab pegol	421
#6	Certolizumab pegol	421
#7	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	120
#8	CDP 870	7
#9	CDP-870	6
#10	PHA-738144	3
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	422
#12	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	11415
#13	Economics	13026
#14	Cost	44200
#15	#12 OR #13 OR #14	48483
#16	#4 AND #11 AND #15	8

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (J.R., B.P.). W toku przeszukiwań baz danych 26 abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Żadna praca nie spełniała kryteriów włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W wyniku przeszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Spis rysunków

Rys. 1. Wykres z danymi z badania CIMPACT wraz z dopasowaną linią trendu.....	14
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	39
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	44

Spis tabel

Tab. 1. Dane demograficzne pacjentów.	7
[REDACTED]	
Tab. 3. Odsetek odpowiedzi PASI 75 - dane raportowane w badaniach.	12
Tab. 4. Odsetek pacjentów z PASI 50-75 i DLQI \geq 5.	13
Tab. 5. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 16 tygodniu.	13
Tab. 6. Utrzymanie odpowiedzi PASI 75 w trakcie leczenia - dane z badania CIMPACT.	13
Tab. 7. Odsetek pacjentów tracących odpowiedź przyjęty dla poszczególnych wariantów analizy.	14
Tab. 8. Odsetek pacjentów odchodzących z programu z innych powodów przyjęty dla poszczególnych wariantów analizy.	15
Tab. 9. [REDACTED]	15
Tab. 10. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie.	16
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 14. Koszt podania leczenia.	20
Tab. 15. Koszt kwalifikacji do programu lekowego.	20
Tab. 16. Koszt monitorowania leczenia.	21
Tab. 17. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	22
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tab. 26. [REDACTED]	32
Tab. 27. [REDACTED]	33
Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), [REDACTED]	38

Tab. 29. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	39
Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	40
Tab. 31. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych.	41
Tab. 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), [REDACTED]	42
Tab. 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library [REDACTED]	43
Tab. 34. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	45

